

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE28.03.03
#2

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月29日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-095590

[ST.10/C]:

[JP2002-095590]

出 願 人

Applicant(s):

城田 安幸

REC'D 23 MAY 2003

WIPO

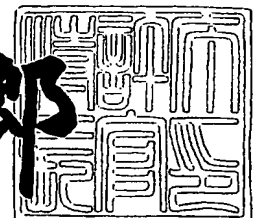
PCT

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月 9日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3033419

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 P1403130

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 35/84
A23L 1/30

【発明者】

 【住所又は居所】 青森県弘前市旭ヶ丘2丁目4-42

 【氏名】 城田 安幸

【特許出願人】

 【識別番号】 594102430

 【氏名又は名称】 城田 安幸

【代理人】

 【識別番号】 100109955

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 細井 貞行

【選任した代理人】

 【識別番号】 100090619

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 長南 満輝男

【選任した代理人】

 【識別番号】 100111785

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 石渡 英房

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 145725

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

特 2 0 0 2 - 0 9 5 5 9 0

【物件名】	要約書	1
【ブルーフの要否】	要	

【書類名】 明細書

【発明の名称】 抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤及び健康飲食物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を有効成分として含有することを特徴とする抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

【請求項2】 前記りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実の水抽出物を用いた請求項1記載の抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

【請求項3】 前記りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物を用いた請求項1記載の抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

【請求項4】 前記りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実の抽出物を材料とした経口、経皮、注射等により投与する請求項1、2または3記載の抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

【請求項5】 りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を材料とした抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康飲食物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、例えばりんご *Malus domestica* などのりんご *Malus* 属果実を材料とした抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤、並びに抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための食品や飲料などの健康飲食物に関する。

詳しくは、上記りんご *Malus* 属果実をそのまま、又はジュース等に加工作したもの、或いは上記りんご *Malus* 属果実を、水、アルコール等の有機溶媒で抽出したものを材料とした抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤、並びに抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康飲食物に関する。

【0002】

【従来技術】

りんご *Malus domestica* は、原産地がアジア西部から中近東と推測され、4000年前からすでに栽培されている歴史の古いバラ科の果樹である。

日本で現在栽培されているものは、明治以降に輸入されて来たものや、本邦で品種改良されたものである。ヨーロッパには、「りんごを1個、毎日食べると医者が必要としない」という諺があるように、果実に含まれる食物繊維のペクチンには整腸作用があることが知られていた。更に、利尿作用のあるカリウムやエネルギー源となる果糖やブドウ糖も多く含まれることが知られてきた。

しかし、りんご果実に対する医学、薬学的な研究は、ほとんど行なわれては来ず、りんご果実の薬効については、手付かずの状態である。これに類するものとして、りんご酢を補助成分とした健康食品や、りんご *Malus domestica* を用いた免疫強化食品は提案されているが、特にりんご果実の抗癌作用や免疫賦活作用については、りんごポリフェノールに抗腫瘍効果があるという、弘前大学医学部三浦らの研究を除いては、ほとんど皆無の状態であった。

即ち、りんご果実そのものの薬効に関する具体的な研究は行なわれず、その薬効のメカニズムについては全く解明されておらず、更に抗癌剤、免疫賦活剤としての研究、更には癌の予防剤としての研究は全く手付かずの状態であった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

現在、日本人の死亡原因第1位は癌であり、癌に対する治療法として、外科的手術、放射線治療、抗癌剤による化学的治療等が行なわれているものの、抗癌剤が有効な癌は限られており、さらに抗癌剤の副作用による死亡等は社会的に重要な問題となっている。

一方、人間や動物には本来、病原微生物から体を守る免疫機構が備わっており、癌細胞は体内に発生した本人由来の異物であるため、免疫力が高い場合はナチュラルキラー細胞やマクロファージの働きなどで排除される。

しかし、老化やストレスの蓄積により免疫力が低下した場合には、癌細胞が増殖する。

【0004】

本発明は、りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を用いることで、本来備わったナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力を高め、癌細胞の増殖を防ぎながら癌を予防又は抑制することを目的としたものである

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実の抗癌、制癌効果を、動物実験を始めさまざまな実験を行なうことで明らかにし、本発明を完成した。

前述した目的を達成するために、本発明のうち請求項1記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を有効成分として含有することを特徴とする抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤である。

請求項2記載の発明は、請求項1記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実の水抽出物を用いた構成を加えたことを特徴とする。

請求項3記載の発明は、請求項1記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物を用いた構成を加えたことを特徴とする。

上記アルコール等の有機溶媒とは、例えばアセトン、エーテル、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン等を言う。

請求項4記載の発明は、請求項1、2または3記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実の抽出物を材料とした経口、経皮、注射等により投与する構成を加えたことを特徴とする。

また請求項5記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を材料とした抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康飲食物である。

【0006】

【作用】

本発明は、りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を投与することにより、ナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力が高まって、既に発癌した細胞が制御されるだけでなく、未だ発癌していない細胞の癌化をも予防することが明らかになり、しかも日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

また、投与方法としては、経口投与が一般的であるが、経皮、注射等のいずれでも可能である。

【0007】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施例について説明する。

この実施例は、りんご *Malus* 属果実として、りんご *Malus domestica* の果実ジュースを経口投与した場合を示している。

【0008】

4週令のBALB/c マウス（日本クレア製）雌40匹を10匹ずつ4つの試験区に分け、りんご *Malus domestica* の果実ジュースを摂取させる実験区、冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* 子実体のエキスを投与区、冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* 虫体部のエキスを混合して与える実験区、水のみを摂取させる対照区の、計4区を設けた。

【0009】

冬虫夏草エキスは、冬虫夏草菌 *Cordyceps militaris* 100グラムを1リットルの蒸留水で70分煎じたものを原液とした。

りんご *Malus domestica* の果実のジュースは、水洗した果実の芯を取り、果被をつけたままジューサーで果汁にし、熱処理や酸化防止処理をせず用いた。

サナギタケのエキス、りんごの果実のジュースも-35℃で凍結保存し、毎日解凍し、飲用水に混入して与えた。

飲用水は水道水をオートクレイブ滅菌したものを用い、毎日取り替え、その飲用水の中にりんごの果実のジュースや冬虫夏草のエキスを混入し、自由に摂取させた。

濃度はすべて体積比で2%とした。

【0010】

餌はマウス用固形飼料（日本クレア製）を自由摂食させ、飲水量と共に摂食量も記録した。

マウスの飼育は大型ケージを用い、一つのケージに5匹ずつ飼育した。

マウスはすべて個体識別を行ない、体重も毎日記録した。

飼育室内は温度 25℃、湿度 55% に保ち、照明は明：暗＝12 時間：12 時間とした。

【0011】

4 週令から 9 週令まで自由生活をさせ、9 週目の中間日にマウスの腫瘍 MethA を 1×10^5 皮下に注射することにより接種した。

接種に先立ち、接種部の腹部側面の体毛を剃り、腫瘍の定着の観察を、より正確に行なうようにした。腫瘍の短径と長径をデジタルノギスで毎日測定し、抗癌効果の判定基準とした。

癌によりマウスが死亡した場合は、すべて解剖し、腫瘍の他の臓器への転移、腹水の有無を調べ、ホルマリン溶液中に保存し、適宜、組織科学的研究も行なった。

【0012】

腫瘍 MethA の接種後、水のみを与えられた対照区に比較して、りんご *Malus domestica* の果実ジュース投与区のマウスに著しい生存期間の延長が認められ、明らかな延命効果が認められた。

更に腫瘍径の大きさが、対照区や他の実験区に比べ、著しく小さく押さえられ、りんご果実の抗腫瘍効果が、明確に現れている。

【0013】

以下に、より詳細に説明する。

腫瘍 MethA の接種後 25 日目に水のみを与えられた対象区の 1 匹が最初に死亡し、28 日目に冬虫夏草投与区の個体も 1 匹死亡した。しかし、その後 32 日目までは死亡が見られなかった。

また、りんご果実ジュース投与区では 35 日まで死亡が観察されなかった。50% 死亡日は、対照区は 39 日であるが冬虫夏草区では 44 日、りんご果実ジュース投与区では 53 日とそれぞれ 5 日と 14 日も延命効果が得られた。

【0014】

次に、腫瘍 MethA の接種後 35 日までの、各試験区の個体の腫瘍の大きさの変化を図 1 に示した。

図から明らかなようにりんご果実ジュース投与区のマウスの腫瘍の成長速度は

、冬虫夏草区に比較して約 1/4、水のみを与えられた対照区に比較して約1/10に抑制された。

FisherのPLSD検定の結果、これらの値は統計学的に明らかに有為な差であることが判明した。

【0015】

このことから、りんご果実ジュースにより、抗癌、さらに制癌効果が高まっていることが判明した。

また、対照区では腫瘍の発生が抑制されたマウスが2匹であるのに対し、りんご果汁投与区では6匹が抑制された。これらは、一度定着しかけた腫瘍が、マウスの自然免疫力の高揚により、排除されたことを示している。

更に、りんご果汁投与区で、最初定着した腫瘍が5. 1 mm²の大きさにまで成長した後、消滅することが観察された。

【0016】

また、りんご果実ジュース投与区において、腫瘍の発育に著しい遅延効果が現われるマウスも観察された。

一方、水のみが与えられた対照区のマウスの腫瘍は、個体を死にいたらしめるまで増加し続けるのみであった。

しかし、りんご果汁投与区では腫瘍の成長が停止するだけではなく、その大きさが減少することが観察された。

これは、りんご果汁の経口投与により、腫瘍の発育が抑制されただけではなく、腫瘍がネクロシスを起したためと思われる。

これらの効果は、従来免疫賦活剤として使用されてきた抗癌溶連菌製剤（OK-432；商品名ピシバニール）や抗癌多糖体（PSK；商品名クレスチン）の効果を上回るものである。

【0017】

りんご果汁の経口投与による抗癌、制癌効果は、消化管のリンパ濾胞や腸管粘膜上皮細胞より吸収されたりんご果実や果汁が、全身性免疫を賦活化させることにより発揮されと考えられる。特にマクロファージの貪食活性が著しく高められることが判明した。

【0018】

以下、本発明者が行なったマクロファージの食食活性について述べる。

上述したりんご果汁の抗腫瘍効果を明らかにした実験で、接種したMethAの増殖を抑制し、癌を治癒したマウスを、各実験区3匹ずつ用い、腹腔マクロファージの食食能を調べた。

【0019】

方法は通常のやり方で、生理食塩水を腹腔に注入し回収したマクロファージを、シャーレの中のMEM培地に入れ、CO₂インキュベータで30分間培養した。

しかるのち、餌としてイーストを与え、1時間培養を行ない、メイ・グリーンワイド、ギムザ染色を行ない、その間にマクロファージが食食したイーストの数から、食食能を求めた。

【0020】

結果は図2に示す通り、腫瘍非接種区に比べ、接種区のマウスのマクロファージが高い食食能を示した。とりわけ、りんご果汁を摂取したマウスのマクロファージの食食能が、冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* のエキス投与区のマウスのものより高い値を示した。対照区として用いた滅菌水のみを与えた区より、約1.5倍もの値を示した。

このことから、マクロファージの食食能が、りんご果汁を連続摂取することで高まり、腫瘍細胞を攻撃し、抗腫瘍効果が高まったことが示唆された。

更に、末梢血中のキラーT細胞やヘルパーT細胞の活性も高まっていることが、ファックスを用いた末梢血のリンパ細胞の研究からも明らかになった。りんご果実果汁はナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の本来備わった免疫力を高め、癌細胞の増殖を防ぎ、癌を予防、もしくは抑制していると考えられる。

【0021】

以上の実施例により、りんご果汁が顕著な抗癌、制癌効果を有することが裏付けられた。

本発明で抗癌効果が明らかになったりんご果実や果汁は、永年食品として供されてきており、副作用がないことはすでに明らかである。

上述した通り、免疫賦活効果が高いため、抗癌剤として用いるのみならず、健

康食品や健康飲料として用いることももちろん可能である。

りんご果実や果汁を日常的に摂取することで、癌を予防することが可能となる。

【0022】

以上述べてきたとおり、本発明は人類を癌から救い、癌になった患者のQOL（クオリティー・オブ・ライフ）を高めることもでき、人類や動物の医療に貢献できるとともに、農業やりんご産業はもとより、関連する加工産業等の発展に大きく寄与できるものである。

【0023】

尚、前示実施例では、りんご *Malus* 属果実として、りんご *Malus domestica* の果実ジュースを経口投与した場合を示したが、これに限定されず、りんご *Malus domestica* 以外のりんご *Malus* 属果実を使用したり、りんご *Malus* 属果実の水抽出物を用いたり、りんご *Malus* 属果実のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物を用いたり、経口投与以外の経皮、注射等のいずれで投与しても前示実施例と同様な効果が実験により得られている。

【0024】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明は、りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を投与することにより、ナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力が高まって、既に発癌した細胞が制御されるだけではなく、未だ発癌していない細胞の癌化をも予防することが明らかになり、しかも日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

つまり、りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を用いることで、本来備わったナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力を高め、癌細胞の発生や増殖を防ぎながら癌を予防又は抑制できた。

更に、その効果の程度は、従来から免疫賦活剤として提案されている冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* のエキスを比べ、より効果的に癌を抑制、制御することも判明した。

更にまた、発癌した個体に対し、りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を投与することで、発癌者のQOLを改善し、著しい延命効果があることも明らかにした。

【図面の簡単な説明】

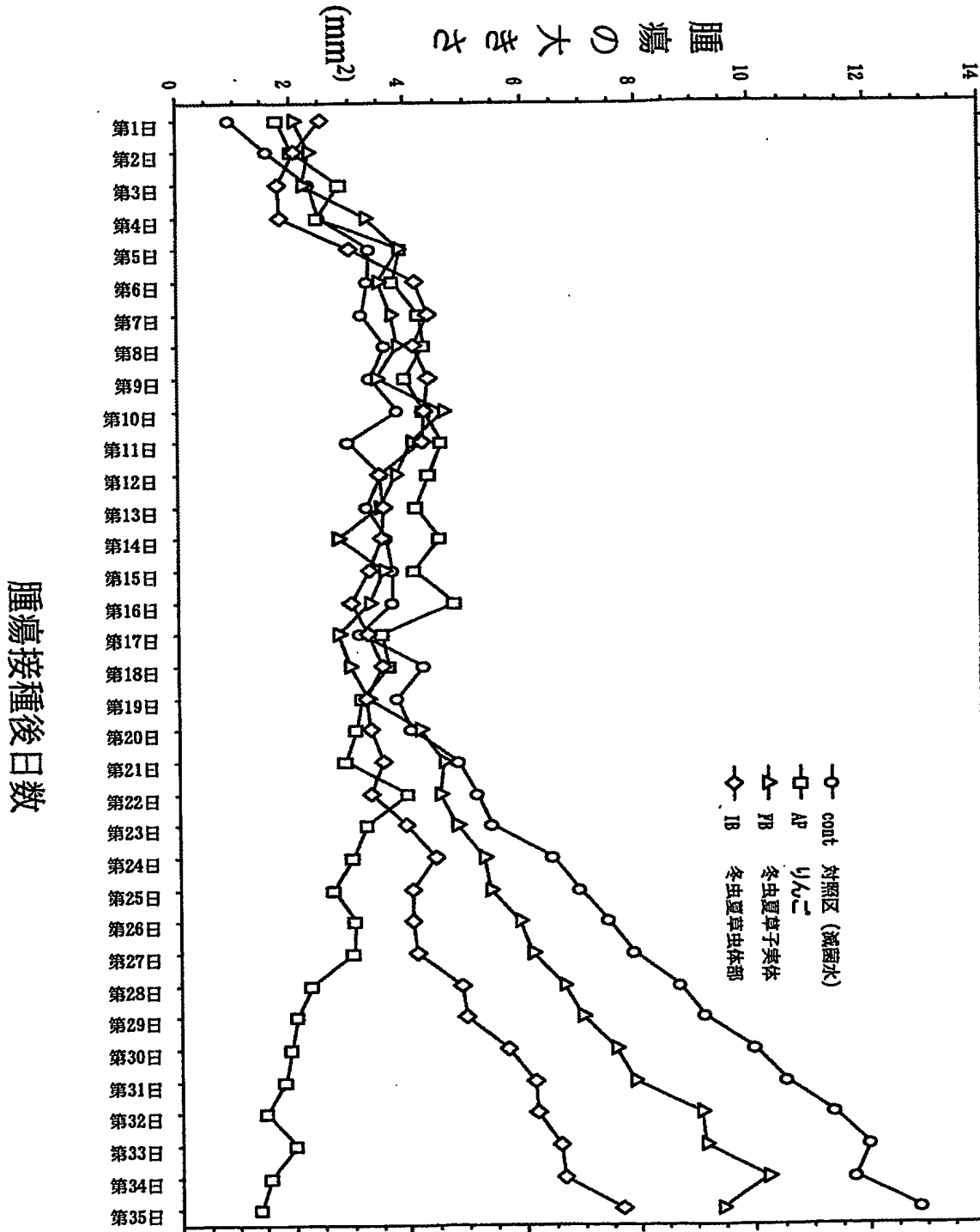
【図1】 腫瘍MethA接種後における各試験区のマウスの腫瘍成長曲線（平均値）を示すグラフである。

【図2】 腫瘍非接種及び接種後に腫瘍が治癒したマウスの、腹腔マクロファージの食食能力を示すグラフである。

【書類名】

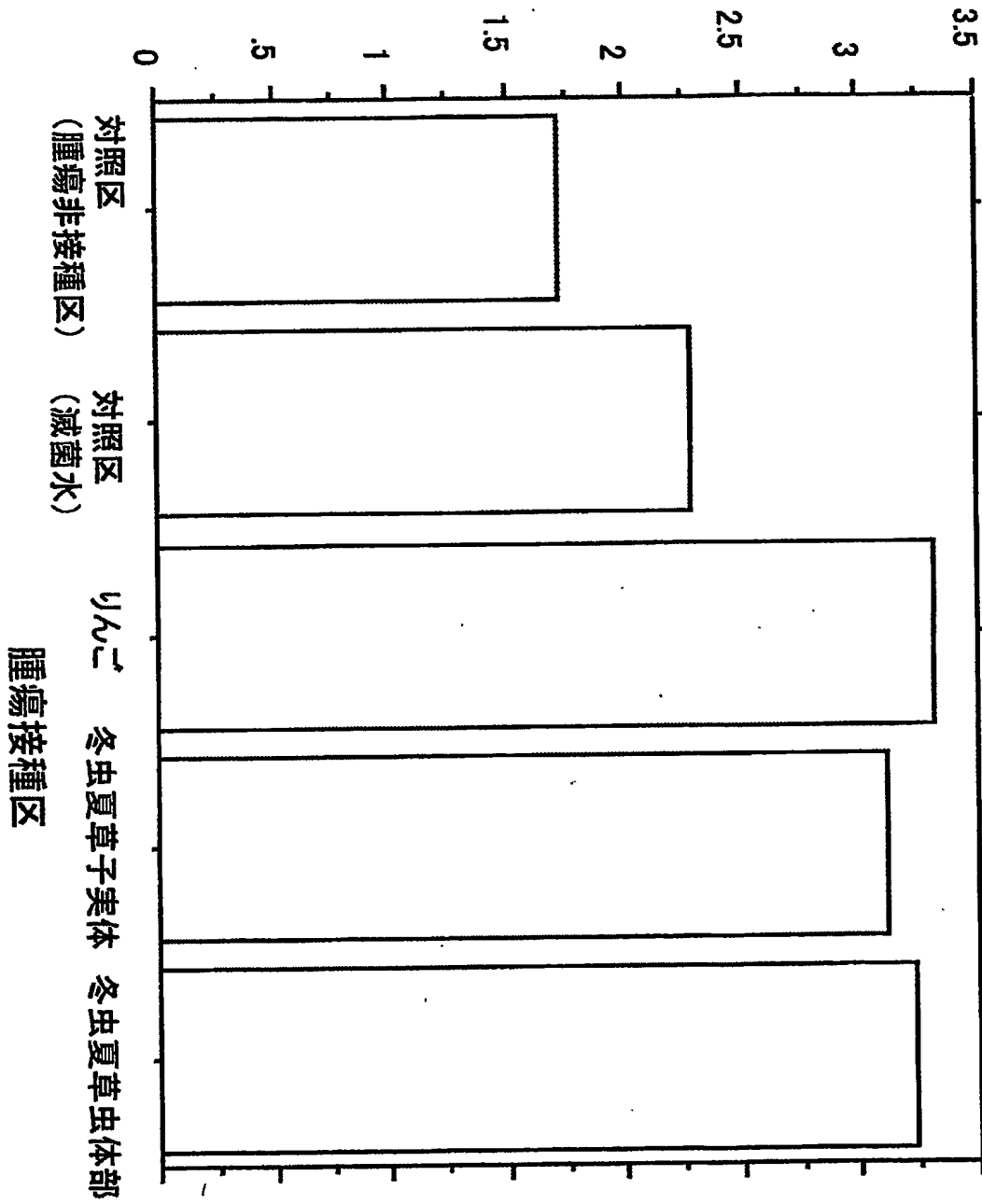
図面

【図1】



【図2】

食食せれだーすと数



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を用いることで、本来備わったナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力を高め、癌細胞の増殖を防ぎながら癌を予防又は抑制する。

【解決手段】 りんご *Malus domestica* 及び りんご *Malus* 属果実を投与することにより、ナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力が高まって、既に発癌した細胞が制御されるだけでなく、未だ発癌していない細胞の癌化をも予防することが明らかになり、しかも日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号

特願 2002-095590

受付番号

50200457512

書類名

特許願

担当官

第五担当上席

0094

作成日

平成14年 4月 8日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成14年 3月29日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [594102430]

1. 変更年月日	1994年 6月17日
[変更理由]	新規登録
住 所	青森県弘前市旭ヶ丘2-4-42
氏 名	城田 安幸